

Las sulfonamidas han sido los antibióticos de elección durante los últimos 50 años a pesar de su actividad bacterioestática, siendo trimetoprim-sulfametoxazol el más utilizado puesto que se muestra activo frente la mayoría de especies. Otras alternativas son: amikacina, imipenem, cefotaxima, levofloxacino, linezolid, minociclina, tigeciclina o amoxicilina-clavulánico. La duración del tratamiento antibiótico es prolongada y depende de factores como el estado inmunológico, el tipo de infección y su localización; comprendiendo un periodo de 6 a 12 meses en el paciente inmunocompetente, y un mínimo de 12 meses en el inmunocomprometido^{2,9}. La resistencia a linezolid es algo poco frecuente, pero que ya está documentado en algún estudio¹⁰. Según datos del laboratorio de referencia, la tasa de resistencia a linezolid en España va aumentando muy lentamente: actualmente se sitúa entre el 3 y el 8% de resistencia según la especie (Valdezate et al., manuscrito en preparación que incluye 1.217 cepas correspondientes a 42 especies, entre 2000 y 2014). En un estudio reciente se detectaron 3 cepas, de 76 altamente resistentes a cotrimoxazol, que presentaron una CMI >8 µg/ml frente a linezolid¹⁰.

En 2003, Albuquerque de Barros et al. describen por primera vez la especie *Nocardia cerradoensis* a partir de una muestra de suelo de una región brasileña (Cerrado)¹¹. Recientemente se ha publicado el primer caso de infección en humanos, concretamente se trata de una infección diseminada en una paciente por trasplante renal¹². En nuestro trabajo se documenta la primera implicación de esta especie en una infección cutánea.

Agradecimientos

A Gema Carrasco, del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda), por su colaboración en la caracterización de la cepa.

Bibliografía

1. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:403-7.
2. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:259-82.
3. Euzéby JP, Parte AC. List of prokaryotic names with standing in nomenclature [consultado 9 Jun 2015]. Disponible en: <http://www.bacterio.net/nocardia.htm>
4. Drancourt M, Bollet C, Carliz A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentified bacterial isolates. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3623-30.
5. Carrasco G, Valdezate S, Garrido N, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Sáez-Nieto JA. GyrB analysis as a tool for identifying species and exploring their phylogeny. *J Clin Microbiol.* 2015;53:993-1001.
6. Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: Host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7:213-64.
7. Beaman BL, Maslan S. Virulence of *Nocardia asteroides* during its growth cycle. *Infect Immun.* 1978;20:290-5.
8. Brown-Elliott BA, Conville P, Wallace RJ. Current status of *Nocardia* taxonomy and recommended identification methods. *Clin Microbiol Newsl.* 2015;37:25-32.
9. Dodiuk-Gad R, Cohen E, Ziv M, Goldstein LH, Chazan B, Shafer J, et al. Cutaneous nocardiosis: Report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2010;49:1380-5.
10. Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Villalón P, Medina-Pascual MJ, Sáez-Nieto JA. Resistance gene pool to co-trimoxazole in non-susceptible *Nocardia* strains. *Front Microbiol.* 2015;6:376.
11. Albuquerque de Barros EV, Manfio GP, Ribiero Maitan V, Mendes Bataua LA, Kim SB, Maldonado LA, et al. *Nocardia cerradoensis* sp. nov., a novel isolate from Cerrado soil in Brazil. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003;53:29-33.
12. Piau C, Kerjoun M, Le Mouel M, Patrat-Delon S, Henaux PL, Brun V, et al. First case of disseminated infection with *Nocardia cerradoensis* in a human. *J Clin Microbiol.* 2015;53:1034-7.

Ángel Escudero-Jiménez^{a,*}, Juan Antonio Sáez-Nieto^b,
Michal Turowicz^c y Joaquín Bartolomé-Álvarez^a

^a Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Traumatología, Hospital General de Villarrobledo, Villarrobledo, Albacete, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aescudero021281@gmail.com

(Á. Escudero-Jiménez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.07.015>

Toxicidad hematológica durante el tratamiento con albendazol



Haematological toxicity during treatment with albendazole

El albendazol es un derivado del benzimidazol con actividad antihelmíntica y constituye el tratamiento de elección del quiste hidatídico causado por *Echinococcus granulosus* (*E. granulosus*) (enfermedad hidatídica o equinococosis) cuando la cirugía no es factible o como tratamiento coadyuvante de la misma¹. De entre sus efectos adversos destaca su capacidad para producir depresión de la médula ósea. Aunque la incidencia es reducida, la potencial repercusión clínica de esta reacción obliga a monitorizar el recuento de células sanguíneas en los pacientes en tratamiento con este fármaco.

A continuación se presenta el caso de un paciente que desarrolló aplasia medular al recibir tratamiento con albendazol.

Se trata de un paciente varón de 57 años que ingresa en nuestro centro con diagnóstico de quiste hidatídico peritoneal (visualizado en un TAC, *E. granulosus*: anticuerpos IgG positivo [título 1/640], Western-blot A5P). El paciente presentó insuficiencia renal postrenal por compresión del quiste hidatídico. Como antecedentes médicos de interés destaca coinfección por VIH, VHB y VHC, con signos de hepatopatía crónica con una anemia

macrofítica y trombocitopenia crónica (rango de valores durante los 2 años previos: plaquetas: 60.000-129.000 cel/µl, hemoglobina: 10,6-14,7 g/dl, hematocrito: 31,6-43,6) (Child-Pugh: C, MELD: 21). Cuatro años antes fue sometido a una quistoperiquistectomía total de un quiste hidatídico hepático dependiente de los segmentos II y III. Se inicia tratamiento con albendazol (400 mg/12 h vía oral) de forma previa a la intervención quirúrgica y se observa una disminución progresiva de los valores hematológicos. Se orienta el cuadro como posible toxicidad por albendazol y se suspende el tratamiento con el mismo (día 34). A pesar de la interrupción del tratamiento con el antiprotozoario se observa una disminución continuada del recuento de las 3 líneas celulares hasta llegar a los valores nadir indicados en la tabla 1 (días 37-40). Mediante soporte transfusional y administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, los parámetros hematológicos de las 3 series celulares volvieron a los valores basales 10 días después (día 44). El paciente presentó alopecia y elevación moderada de transaminasas, efectos adversos también asociados al tratamiento con albendazol².

La incidencia de toxicidad hematológica por albendazol en humanos es reducida. Hasta el momento se han reportado 2 casos de bicitopenias^{3,4}, uno de trombocitopenia⁵ y 3 casos de pancitopenia⁶⁻⁸. Nuestro paciente es el cuarto caso de pancitopenia descrito en la literatura.

Tabla 1
Evolución de los parámetros hematológicos

	Día 1 ^a	Día 15	Día 28	Día 34 ^b	Día 37	Día 38 ^c	Día 40 ^d	Día 44 ^c
Hemoglobina; (g/dl)	10,1	10	8,7	8,1	7,4	8,4	5,3	8,3
Hematocrito; (%)	30,8	30	26	23,6	22	24,5	15,9	24
Hematíes; ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	2,81	2,76	2,37	2,3	2,13	2,37	1,57	2,54
Leucocitos; ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,78	3,01	2,38	0,94	0,75	0,53	0,98	6,11
Neutrófilos; ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2,39	2,11	1,5	0,2	0,08	0,03	0,14	3,93
Plaquetas; ($\times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{l}$)	63	63	55	31	21	43	25	40
AST; (UI/l)	44	36	108	171	–	174	68	62
ALT; (UI/l)	24	24	64	95	–	98	45	39

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

^a Día 1: día de inicio de tratamiento con albendazol.

^b Día 34: día de suspensión de tratamiento con albendazol.

^c Día 38 y día 44: valores de los parámetros hematológicos tras transfusión de concentrado de hematíes y de plaquetas.

^d Descenso acusado del valor de hemoglobina y del recuento de plaquetas derivado de que el paciente presentó melenas.

El mecanismo de toxicidad es desconocido pero podría estar relacionado con una conversión del albendazol a su metabolito activo sulfóxido y sulfona, por lo que niveles elevados de albendazol podrían incrementar los efectos toxicológicos en las funciones celulares dependientes de microtúbulos con toxicidad asociada a la médula ósea^{8,9}.

Nuestro paciente presentó los valores hematológicos más bajos al mes de haber iniciado el tratamiento con albendazol, a diferencia de los 3 casos descritos en la literatura, en los que los pacientes presentaron anemia aplásica a los 15, 16 y 22 días después de iniciar tratamiento con albendazol, respectivamente.

Asimismo, el paciente de este caso presentó coinfección por VIH, VHB y VHC como antecedentes de interés. Se ha descrito que los pacientes con enfermedad hepática se asocian a un riesgo superior de depresión de la médula ósea por albendazol¹². De forma paralela, en uno de los casos descritos en la literatura, el paciente presentó cirrosis hepática y en otro hipertensión portal como antecedentes de base.

A pesar de que no se ha identificado, el hecho de presentar unos valores bajos de plaquetas y hemoglobina al inicio del tratamiento podría haber contribuido al desarrollo de la toxicidad hematológica por albendazol.

Como en el caso de Rovira et al.⁷, se ha evaluado la causalidad de la reacción adversa hematológica al albendazol mediante el algoritmo de Naranjo et al.¹⁰, obteniendo una puntuación de 5. De acuerdo a este valor, la relación entre el albendazol y la aplasia medular se clasificaría como probable, descartando la implicación de otros fármacos e interacciones farmacológicas en la toxicidad hematológica.

Los valores hematológicos del paciente de este caso se recuperaron después de 10 días de retirar el albendazol, de forma similar a 2 casos descritos en la literatura, en los que la recuperación hematológica se produjo a los 7 y 12 días de retirar el fármaco.

Aunque poco frecuente, la repercusión clínica de esta reacción adversa obliga a una monitorización exhaustiva de los parámetros hematológicos durante el tratamiento, principalmente en caso de pacientes de edad avanzada y con afectación hepática de base, dado que son más susceptibles a la depresión de médula ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Schipper HG, Kager PA. Diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis: an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;241:50–5.
- Ficha técnica Albenza® (albendazol) [consultado 27 May 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020666s005s006lbl.pdf
- Akbal E, Akyürek O, Can ES, Güneş F, Altınbaş M. Albendazole-induced bicytopenia: Case report. *Turk J Hematol.* 2008;25:45–7.
- Ben Fredj N, Chaabane A, Chadly Z, Ben Fadhel N, Boughattas NA, Aouam K. Albendazole-induced associated acute hepatitis and bicytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2014;46:149–51.
- Yildiz BO, Haznedaroğlu IC, Cöplü L. Albendazole-induced megakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Ann Pharmacother.* 1998;32:842.
- Fernández FJ, Rodríguez-Vidigal FF, Ledesma V, Cabanillas Y, Vagace JM. Aplastic anemia during treatment with albendazole. *Am J Hematol.* 1996;53:53–4.
- Rovira E, García M, Casterá DE. Aplastic anemia induced by albendazole. *Med Clin (Barc).* 1998;110:477.
- Opatrny L, Prichard R, Snell L, Maclean JD. Death related to albendazole-induced pancytopenia: Case report and review. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:291–4.
- Steiger U, Cotting J, Reichen J. Albendazole treatment of echinococcosis in humans: Effects on microsomal metabolism and drug tolerance. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:347–53.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.

Sara Ortonobes Roig^a, Belén López García^a,
María Fernanda Solano Luque^b y Olivia Ferrández Quirante^{a,*}

^a Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 94007@hospitaldelmar.cat

(O. Ferrández Quirante).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.07.013>